

Mechanizmy działania leków przeciwplatek

Jacek Kubica¹, Marek Koziński¹ i Grzegorz Grześk^{1,2}

¹Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

²Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Płytki krwi odgrywają kluczową rolę w patofizjologii ostrych zespołów wieńcowych oraz mózgowych incydentów niedokrwienych. Wprowadzenie leków przeciwplatek istotnie poprawiło rokowanie w tych jednostkach chorobowych. Wraz z rozwojem wiedzy medycznej trwają intensywne badania nad innowacyjnymi związkami ingerującymi zarówno w dotychczas poznane, jak i całkiem nowe szlaki prowadzące do aktywacji oraz agregacji płytek krwi. Obecnie szczególną uwagę zwraca się na bezpieczeństwo terapii przy zachowanej skuteczności klinicznej. W niniejszej pracy przedstawiono podstawowe mechanizmy działania stosowanych aktualnie leków przeciwplatek oraz wybrane nowe opcje terapeutyczne. (Folia Cardiologica Excerpta 2009; 4, 1: 10–17)

Słowa kluczowe: leki przeciwplatek, mechanizm działania, aktywacja płytek krwi, agregacja płytek krwi

Wstęp

Płytki krwi odgrywają kluczową rolę w patofizjologii różnych zespołów chorobowych. Z tego właśnie powodu pozostają one w centrum zainteresowania naukowców i lekarzy. Niepożądana aktywacja płytek, prowadząca do krzepnięcia krwi w świetle naczyń, występuje w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych oraz mózgowych incydentów niedokrwienych i jest jednym z głównych czynników wpływających na chorobowość i śmiertelność. Intensywne badania nad lekami oddziałującymi na płytki krwi dają nadzieję na dalszą poprawę skuteczności leczenia oraz na ograniczenie ryzyka powikłań.

Celem niniejszej pracy była prezentacja podstawowych mechanizmów działania stosowanych obecnie leków oraz wybranych nowych opcji terapeutycznych.

Podstawy fizjologii płytek

W procesie krzepnięcia można wyróżnić 3-etapowy udział płytek krwi: adhezję, sekrecję i agregację. Ekspozycja kolagenu w uszkodzonej ścianie naczynia wywołuje adhezję płytek, w przebiegu której dochodzi do ich aktywacji. Konsekwencją aktywacji jest sekrecja substancji biologicznie czynnych, takich jak: difosforan adenyliczny (ADP, *adenosine diphosphate*) i tromboksan A₂ (TxA₂, *tromboxane A₂*). Te substancje przyczyniają się do agregacji płytek.

W warunkach fizjologicznych czynnikiem aktywującym płytki krwi jest kolagen, a czynnikiem wspomagającym ten proces — czynnik von Willebranda (VWF, *von Willebrand factor*). Na powierzchni płytek zidentyfikowano 4 typy receptorów dla kolagenu. Dwa z nich wiążą się z kolagenem bezpośrednio ($\alpha_2\beta_1$, GPIIb/IIIa), a dwa pozostałe — za pośrednictwem VWF ($\alpha_{IIIb}\beta_3$, GPIIb/IIIa). Receptor $\alpha_{IIIb}\beta_3$ znany jest także

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Jacek Kubica, Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz, tel. (0 52) 585 40 23, faks (0 52) 585 40 24, e-mail: jkubica@cm.umk.pl

jako glikoproteina IIb/IIIa (GP, *glycoprotein*). Tylko GPVI i GPIb mają zdolność wiązania kolagenu i VWF bez aktywacji płytek, natomiast receptory należące do grupy integrzyn ($\alpha_2\beta_1$, $\alpha_{III}\beta_3$) uzyskują zdolność wiązania swoich ligandów dopiero po aktywacji płytek. Receptory dla kolagenu umożliwiają wyłapanie poruszających się wraz z krwią płytek i związanie ich w miejscu uszkodzenia. Receptor GPVI odgrywa najważniejszą rolę w inicjowaniu aktywacji płytek [1, 2]. Głównym efektem jego pobudzenia jest aktywacja fosfolipazy C (PLC, *phospholipase C*), która w wyniku hydrolizy fosfatydyloinozytolu prowadzi do powstawania trifosforanu inozytolu (IP_3 , *inositol triphosphate*) oraz diacyloglicerolu. Poprzez otwarcie błonowych kanałów wapniowych i napływ tych jonów do wnętrza komórki IP_3 modyfikuje cytoskielet płytki i w konsekwencji zmienia jej kształt, co pozwala na lepsze przyleganie do uszkodzonego miejsca naczynia. Jednocześnie indukuje sekrecję ADP, stymuluje produkcję i uwalnianie TxA_2 oraz aktywuje fosfolipazę A_2 (PLA_2 , *phospholipase A₂*) [3]. Lokalne uwalnianie agonistów receptorów płytkowych (ADP, TxA_2) i powstawanie trombiny wywołuje aktywację kolejnych płytek i prowadzi do ich agregacji [4]. Natomiast PLA_2 powoduje przekształcenie fosfatydylocholine znajdującej się w błonie komórkowej w kwas arachidonowy [3, 4].

Oprócz agonistów powodujących aktywację płytek istnieją także czynniki, których wpływ nasila efekt działania agonistów. Przykładem takich substancji jest epinefryna, która działa poprzez płytkowe receptory α_{2A} . Potencjalizacja działania agonistów wiąże się ze zdolnością epinefryny do hamowania produkcji cyklicznego monofosforanu adenozyny (cAMP, *cyclic-adenosine-mono-phosphate*). Efekt ten jest szczególnie silnie wyrażony po uprzednim zablokowaniu płytkowego receptora adrenergicznego β_2 , którego fizjologiczny mechanizm działania wiąże się z aktywacją cyklazy adenylowej (AC, *adenylyl cyclase*) [5, 6] (ryc. 1).

Receptory purynergiczne

Na powierzchni płytek występują 3 typy receptorów purynergicznych: $P2X_1$, $P2Y_1$ oraz $P2Y_{12}$ [7].

Receptor $P2X_1$ jest związanym z kanałem jonowym receptorem dla trifosforanu adenozyny (ATP, *adenosine triphosphate*), którego pobudzenie wywołuje napływ jonów wapniowych do wnętrza płytek oraz powoduje zmianę ich kształtu, zaś ADP jest antagonistą tego receptora [8]. Mimo roli, jaką prawdopodobnie odgrywają receptory $P2X_1$ w początkowym etapie aktywacji płytek, wydaje się, że z punktu

widzenia możliwości oddziaływania terapeutycznego nie mają one większego znaczenia [9].

Istotną funkcję pełnią z pewnością dwa inne rodzaje receptorów dla ADP: $P2Y_1$ oraz $P2Y_{12}$, które współdziałają ze sobą w celu osiągnięcia pełnej agregacji [10].

Pobudzenie receptora $P2Y_1$ (wcześniej oznaczanego jako $P2T_{PLC}$) przez ADP powoduje aktywację PLC, która prowadzi do powstawania IP_3 oraz diacyloglicerolu. W efekcie pobudzenia receptora $P2Y_1$ dochodzi do napływu jonów wapnia, aktywacji płytek oraz zmiany ich kształtu. Naturalnym antagonistą tego receptora jest ATP [11, 12].

Głównym receptorem dla ADP jest $P2Y_{12}$ (wcześniej oznaczany jako $P2T_{AC}$), którego pobudzenie hamuje AC. Enzym ten jest odpowiedzialny za syntezę cAMP, który jest inhibitorem agregacji płytek [13].

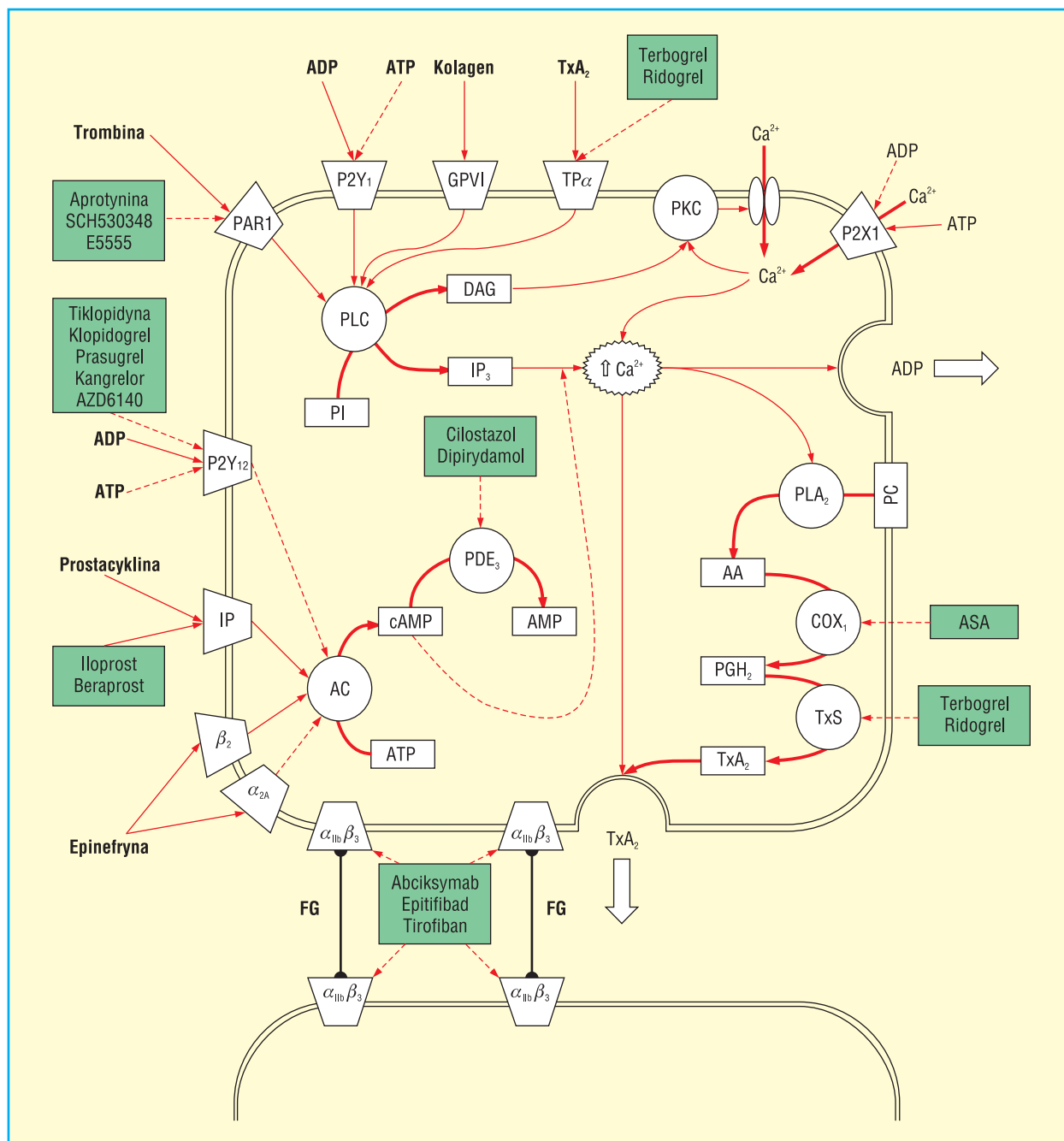
Na podstawie obecnego stanu wiedzy można stwierdzić, że do pełnej aktywacji płytek przez ADP/ATP konieczna jest interakcja między wszystkimi trzema typami receptorów purynergicznych [14].

Szlak kwasu arachidonowego

Pierwszym etapem syntezy tromboksanu A_2 , pośrednio regulowanym przez wiele receptorów, jest uwolnienie kwasu arachidonowego w wyniku działania PLA_2 . Cyklooksygenazy (COX_1 , COX_2 , *cyclooxygenase*) powodują przekształcenie kwasu arachidonowego w prostaglandynę H_2 (PGH_2 , *prostaglandin H₂*), która z kolei w komórkach śródbłonna, pod wpływem syntazy prostacykliny, ulega przekształceniu w prostacyklinę (PGI_2 , *prostacyclin*), a w płytkach krwi, pod wpływem syntazy Tx — w tromboksan A_2 [15]. Ten z kolei poprzez receptory płytkowe TP_α i TP_β aktywuje PLC, stymulując w ten sposób proces agregacji [16].

Receptory dla trombiny

Obiecujący punkt uchwytu dla interwencji terapeutycznych stanowi trombina, która jest najsilniejszym poznanym agonistą płytek krwi. Na powierzchni trombocytów znajdują się związane z białkiem G receptory dla trombiny — receptory aktywowane przez proteazy (PAR-1, PAR-4, *protease activated receptors*). Uważa się, że główną rolę w aktywacji płytek krwi odgrywa receptor PAR-1. Pod wpływem proteolitycznych właściwości trombiny N-końcowy fragment tego receptora ulega oderwaniu, a heksapeptyd, stanowiący nowy N-koniec, łączy się z przechodzącą 7-krotnie przez błonę komórkową helisą tworzącą rdzeń receptora [17].



Rycina 1. Wybrane mechanizmy aktywacji i agregacji płytek krwi oraz punkty uchwytu leków przeciwplatek. Linią ciągłą oznaczono działanie pobudzające, linią przerywaną — działanie hamujące; AA — kwas arachidonowy; AC — cyklaza adenylowa; ADP — difosforan adenozyzny; AMP — monofosforan adenozyzny; ASA — kwas acetylosalicylowy; ATP — trifosforan adenozyzny; cAMP — cykliczny monofosforan adenozyzny; COX₁ — cyklooksygenaza typu 1; DAG — diacyloglicerol; FG — fibrynogen; IP₃ — trifosforan inozytolu; PC — fosfatydylocholina; PDE₃ — fosfodiesteraza typu 3; PGH₂ — prostaglandyna H₂; PI — fosfatydyloinozytol; PKC — kinaza białkowa C; PLA₂ — fosfolipaza A₂; PLC — fosfolipaza C; TxA₂ — tromboksan A₂; TxS — syntaza tromboksanu

Zmiana konformacji receptora powoduje przekazywanie sygnału do wnętrza płytki krwi. Obok hamowania aktywacji trombocytów dodatkowo blokada receptorów PAR-1, obecnych na komórkach śródbłonna i miocytach gładkich, działa przeciwzapalnie

i hamuje proliferację mięśni gładkich [18]. Z klinicznego punktu widzenia niezwykle istotny pozostaje fakt, że blokada płytkowego receptora PAR-1 umożliwia wpływ trombin na fibrynogen i nie zaburza korzystnego działania aktywowanego białka C.

Receptor GPIIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$)

Receptor GPIIb/IIIa należy do superrodziny integryn, do której zalicza się co najmniej 21 receptorów o podobnej strukturze zawierającej podjednostki α oraz β [19]. Integryny na podstawie różnic w strukturze podjednostki β dzielą się na rodziny. Receptor GPIIb/IIIa (integryna $\alpha_{IIb}\beta_3$) należy do rodziny β_3 . Wykazano, że w błonie komórkowej płytek znajduje się 6 różnych integryn, do których należy także witronektyna [20, 21].

Receptor GPIIb/IIIa jest obecny w dużej ilości (największej spośród wszystkich integryn) w błonie komórkowej i we wnętrzu płytek krwi. Cechuje go powinowactwo wobec kilku ligandów, przede wszystkim fibrynogenu, VWF i protrombiny [20]. W nieaktywowanych płytkach krwi receptor ten nie ma zdolności wiązania rozpuszczonego fibrynogenu, może jednak wiązać unieruchomiony fibrynogen, uczestnicząc w procesie adhezji płytek. Aktywacja płytek prowadzi do zmian konformacji GPIIb/IIIa, czyniąc go zdolnym do wiązania rozpuszczonego fibrynogenu. Fibrynogen, jako dimer, może wiązać się z dwoma receptorami GPIIb/IIIa na powierzchni dwóch płytek krwi, prowadząc do ich połączenia i zapoczątkowując w ten sposób proces agregacji [20].

Receptor GPIIb/IIIa nie jest wyłącznie miejscem wiązania fibrynogenu, lecz prawdziwym receptorem, którego naturalnym agonistą jest fibrynogen. Jego pobudzenie jest niezbędne do pełnej agregacji, a także nasila aktywację płytek [22].

Inhibitory produkcji tromboksanu

Kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylic salicylic acid*) jest jednym z najstarszych leków znanych medycynie. Już w V wieku p.n.e. Hipokrates opisywał korzystne działanie kory wierzby zawierającej ten związek chemiczny. W 1899 roku firma Bayer rozpoczęła jego produkcję i wprowadziła go na rynek pod nazwą Aspiryny. Mechanizm działania tego leku, polegający na hamowaniu produkcji prostaglandyn poprzez wpływ na COX, po raz pierwszy opisał dopiero w 1971 roku Vane [23].

Wykazano, że COX₁ jest 50–100-krotnie wrażliwsza na działanie ASA niż COX₂. Ponieważ w płytkach występuje prawie wyłącznie COX₁, a w komórkach śródbłonna zarówno COX₁, jak i COX₂, dlatego ASA specyficznie blokuje produkcję prostaglandyn w płytkach krwi [24, 25]. Cechą różnicującą ASA od innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, które także hamują aktywność COX, jest to, że jedynie ten lek działa na COX nieodwracalnie poprzez

acetylację seryny zlokalizowanej w miejscu wiązania kwasu arachidonowego [15, 26]. W badaniach przeprowadzonych w grupie zdrowych ochotników wykazano, że w celu uzyskania efektu terapeutycznego wystarczy podać ASA w dawce 75 mg/d., która stosowana przez kilka dni powoduje niemal całkowite zablokowanie syntezy TxA₂ w płytkach [27]. Skuteczność ASA w dawce nie mniejszej niż 75 mg/d. potwierdzono w dużych badaniach klinicznych [28].

Głównym ograniczeniem stosowania ASA, wynikającym z niespecyficznego hamowania aktywności COX, zwłaszcza w komórkach błony śluzowej żołądka, są objawy uboczne ze strony przewodu pokarmowego, wśród których najgroźniejsze są krwawienia. Jednym ze sposobów zmniejszania ryzyka powikłań jest stosowanie ASA w postaci powlekanych tabletek dojelitowych. Jednak udowodniono, że wchłanianie leku podawanego w takiej postaci może być znacznie upośledzone [27]. Czynnikiem zmniejszającym absorpcję ASA może być także osłonowe stosowanie inhibitorów pompy protonowej [29].

Te ograniczenia dotyczące stosowania ASA spowodowały rozpoczęcie badań nad możliwościami hamowania syntezy TxA₂ bez wpływu na syntezę PGH₂. Zsyntetyzowano wiele specyficznych inhibitorów syntazy Tx, między innymi: dazoksyben, Y-2081, isbogrel i ozagrel. Jednak wbrew oczekiwaniom, żaden z tych preparatów nie okazał się klinicznie skuteczny. W dalszych badaniach wykazano, że przyczyną tego była między innymi PGH₂ gromadząca się w płytkach, która przy zablokowaniu produkcji TxA₂ działa także agonistycznie na receptory TP [30]. Ponadto wykazano, że także inne substancje mogą pobudzać receptory dla TxA₂ [31]. Te przesłanki wydają się wskazywać, że optymalnym celem terapeutycznym mogłyby być receptory TP. Obiecującym związkiem może być także terbogrel, który jest antagonistą obu receptorów TP, a jednocześnie inhibitorem syntazy Tx [32]. Niemniej, początkowy entuzjazm nieco ostygł po publikacji wyników badania RAPT (*Ridogrel vs. Aspirin Patency Trial*), w którym użycie innego związku z tej grupy, ridogrelu, w porównaniu z ASA u 907 chorych z ostrym zawałem serca leczonych streptokinazą nie zwiększało częstości drożności tętnicy odpowiedzialnej za zawał oraz nie wpływało istotnie na występowanie powikłań krwotocznych [33].

Antagoniści receptora dla ADP

Dostępne aktualnie opcje terapeutyczne ograniczają się do blokady receptora P2Y₁₂ z użyciem leków należących do tienopirydyn. Pierwszym

odkrytym lekiem z tej grupy była tiklopidyna [34]. W badaniach potwierdzono skuteczność kliniczną tego leku w chorobach układu sercowo-naczyniowego [35, 36], jednak stwierdzono także poważne działania niepożądane, głównie trombocytopenię i leukopenię [37].

Kolejną, a jednocześnie najnowocześniejszą dostępną na rynku tienopirydyną jest klopidoogrel. Korzystne wyniki wielu dużych badań klinicznych sprawiły, że lek ten jest powszechnie stosowany w praktyce klinicznej, a jego znaczenie w terapii potwierdzono w zaleceniach najważniejszych towarzystw naukowych.

Nowsze substancje będące antagonistami receptora P2Y₁₂, takie jak prasugrel, kangrelor czy AZD6140, są nadal badane i nie dopuszczono ich jeszcze do stosowania w warunkach klinicznych [38, 39].

Leki należące do grupy tienopirydyn (takie jak: tiklopidyna, klopidoogrel i prasugrel) działają z mniejszym lub większym opóźnieniem, ponieważ stosuje się je doustnie, a ponadto są prolekami [40–42]. Cząsteczki aktywnych metabolitów, zawierające reaktywną grupę tiolową, nieodwracalnie blokują receptor P2Y₁₂ [34, 40]. Pewnym ograniczeniem klopidoogrelu jest indywidualna zmienność skuteczności jego działania [43]. Przyczyną tego zjawiska mogą być różnice w aktywności wątrobowego cytochromu P450, odpowiedzialnego za przekształcenie klopidoogrelu w jego aktywny metabolit [44]. Nie można także wykluczyć udziału polimorfizmu receptora P2Y₁₂ w występowaniu tego zjawiska [44, 45]. Warto również pamiętać o potencjalnych interakcjach lekowych (np. z atorwastatyną, inhibitorami pompy protonowej czy antagonistami wapnia) spowodowanych konkurencją we wspólnych szlakach metabolicznych (CYP3A4) [46–48]. Jednak na podstawie analizy *post hoc* badania CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance*) wydaje się, że mimo istniejących przesłanek biochemicznych interakcja ze statynami nie ma znaczenia klinicznego [49]. Brakuje danych klinicznych dotyczących istotności współzawodnictwa z dwoma pozostałymi grupami leków. Informacji dotyczących bezpieczeństwa łącznego podawania klopidoogrelu i omeprazolu dostarczy trwające właśnie randomizowane badanie COGENT-1.

Zarówno kangrelor, jak i AZD6140 są substancjami aktywnymi, dlatego działają znacznie szybciej niż tienopirydyny — zwłaszcza kangrelor, który podaje się dożylnie. Z tego powodu mogą się one okazać szczególnie przydatne w ostrych stanach chorobowych (np. w zawale serca), kiedy potrzeb-

ne jest szybkie zablokowanie receptorów płytkowych. Ponadto leki te, w odróżnieniu od tienopirydyn, są odwracalnymi antagonistami receptora P2Y₁₂. Dlatego po zaprzestaniu podawania ich działanie szybko zanika i powraca prawidłowa funkcja płytek [40–42, 50]. Ze względu na różnice działania odwracalnych i nieodwracalnych antagonistów receptora P2Y₁₂ można przypuszczać, że o ile badane leki spełnią pokładane w nich oczekiwania, to w wielu sytuacjach klinicznych rozpoczęcie terapii za pomocą na przykład kangreloru i kontynuacja z zastosowaniem nowoczesnej tienopirydyny będzie optymalną metodą postępowania. Pomimo większej skuteczności nowych antagonistów receptora P2Y₁₂ w porównaniu z klopidoogrelem, istotnym ograniczeniem może się okazać zwiększenie ryzyka krwawień. Należy przeprowadzić dalsze badania definiujące grupy szczególnie wysokiego ryzyka i określające wskazania dla poszczególnych leków [51, 52].

Antagoniści receptora dla fibrynogenu GPIIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$)

Pierwszym lekiem z grupy inhibitorów GPIIb/IIIa był abciksymbab, który jest fragmentem monoklonalnego przeciwciała skierowanego przeciwko podjednostce β_3 tego receptora [53]. Ze względu na punkt uchwytu lek ten nie jest specyficznym inhibitorem receptora GPIIb/IIIa, lecz działa także na inne integryny z rodziny β_3 , między innymi na witronektynę, która odgrywa istotną rolę w adhezji płytek [54, 55]. Abciksymbab można podawać wyłącznie dożylnie.

Kolejnym inhibitorem GPIIb/IIIa jest eptyfibatyd — cykliczny heptapeptyd stosowany dożylnie [56]. Pierwszym zsyntetyzowanym niebiałkowym inhibitorem GPIIb/IIIa jest tirofiban, który także stosuje się dożylnie [57].

Nadal trwają badania nad takim inhibitorem GPIIb/IIIa, który można by stosować doustnie. Dotychczasowe próby z wieloma cząsteczkami (orbofiban, ksemilofiban, lotrafiban, sibrafiban) nie przyniosły sukcesu [58].

Przyłączenie fibrynogenu do receptora GPIIb/IIIa jest niezbędne do agregacji płytek, dlatego inhibitory GPIIb/IIIa, które działając na miejsce o strategicznym znaczeniu w procesie powstawania zakrzepu, blokują konsekwencje aktywacji płytek niezależnie od jej mechanizmów (niezależnie od agonisty). Z tego powodu inhibitory GPIIb/IIIa są najsilniejszymi spośród dostępnych obecnie leków przeciwplatek. Natomiast ASA oraz antagoniści receptora P2Y₁₂ mają słabsze działanie — właśnie ze względu na różnorodność dróg aktywacji płytek [59].

Potencjalne nowe punkty uchwytu dla interwencji terapeutycznych

Wybrane potencjalne cele interwencji terapeutycznych obejmują [60]:

- receptor dla prostacykliny (IP);
- fosfodiesterazę płytkową (PDE₃, 3-phosphodiesterase);
- receptory dla trombiny (PAR-1, PAR-4);
- trombinę.

Interesującymi celami terapeutycznymi są receptor dla prostacykliny (IP) oraz fosfodiesterazy (PDE). Pobudzenie receptora dla IP stymuluje aktywność AC, powodując wzrost stężenia cAMP, który blokuje możliwość aktywacji płytek przez wszystkich agonistów [61]. Działanie zanika, gdy cAMP ulega degradacji do AMP w wyniku wpływu PDE. Wśród wielu fosfodiesteraz PDE₃ oraz prawdopodobnie PDE₂ odgrywają w płytkach krwi najważniejszą rolę [62].

Sama prostacyklina (PGI₂), jako naturalny agonista receptora IP, jest bardzo niepraktyczna, przede wszystkim ze względu na krótki czas półtrwania. Większe nadzieje można wiązać z jej syntetycznymi pochodnymi, takimi jak: iloprost i beraprost, które w badaniach klinicznych wykazały pewne korzystne efekty, jednak uwzględniając ich silne właściwości wazodylatacyjne, wykorzystuje się je głównie w innych wskazaniach [63, 64].

Zahamowanie rozpadu cAMP w wyniku zmniejszenia aktywności PDE₃ w płytkach wykazano w przypadku cilostazolu. Stwierdzono również synergistyczne działanie tego leku z dipirydamolem, który wśród wielu przypisywanych mu mechanizmów hamuje także aktywność PDE [55, 65]. Ponadto cilostazol wydaje się zmniejszać częstość nawrotu zwiężenia po przezskórnych interwencjach wieńcowych [66]. Brakuje jednak danych na temat bezpieczeństwa łącznego stosowania cilostazolu i kłopidogrelu. Uwzględniając powyższe informacje, ten niedostępny w Polsce lek jest aktualnie zarejestrowany przez Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków jedynie w celu leczenia miażdżycy tętnic kończyn dolnych.

Specyficznym inhibitorem receptora PAR-1 jest aprotynina. W badaniach klinicznych wykazano, że skutecznie zapobiega aktywacji płytek u chorych poddawanych zabiegom pomostowania aortalno-wieńcowego [67]. Po publikacji doniesień wskazujących na wzrost ryzyka ostrej niewydolności nerek i śmiertelności całkowitej u pacjentów leczonych kardiochirurgicznie, którym podawano aprotyninę [68], trwają intensywne prace nad innymi lekami z tej grupy (SCH 530348, E5555). W bada-

niach klinicznych pierwszej fazy w przypadku tych związków nie wykazano wydłużenia czasu krwawienia, czasu protrombinowego czy czasu kaolinowo-kefalinowego. W nieopublikowanym jeszcze badaniu drugiej fazy (TRA-PCI) stwierdzono, że SCH 530348 w populacji 1031 chorych skierowanych na planową koronarografię nie zwiększał częstości krwawień u pacjentów poddanych angioplastyce wieńcowej. Ponadto we wszystkich grupach stosujących badany lek w porównaniu z placebo zaobserwowano tendencję do zmniejszenia liczby incydentów niedokrwienych. Aktualnie trwają badania trzeciej fazy dotyczące SCH 530348 i obejmujące chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (TRACER; n = 10 000) oraz pacjentów po przebytym zawale serca (TRA 2P TIMI 50; n = 19 500).

Skoro zablokowanie receptorów trombinowych zapobiega aktywacji płytek, to inhibitory trombiny będą działać podobnie, w tym heparyna niefrakcjonowana i heparyny drobnocząsteczkowe, a zwłaszcza działająca selektywnie biwalirudyna [69]. Szczególne nadzieje wiąże się z dabigatranem, stosowanym doustnie bezpośrednim inhibitorem trombiny.

Fizjologia płytek ciągle nie jest do końca poznana. Istnieje wiele aktualnie weryfikowanych hipotez. Przedstawione podstawy fizjologii płytek są pewnym uproszczeniem, które ma ułatwić zrozumienie najważniejszych mechanizmów działania leków oraz niektórych interakcji zachodzących między nimi.

Piśmiennictwo

1. Massberg S., Gawaz M., Gruner S. i wsp. A crucial role of glycoprotein VI for platelet recruitment to the injured arterial wall *in vivo*. *J. Exp. Med.* 2003; 197: 41–49.
2. Kato K., Kanaji T., Russell S. i wsp. The contribution of glycoprotein VI to stable platelet adhesion and thrombus formation illustrated by targeted gene deletion. *Blood* 2003; 102: 1701–1707.
3. Kuijpers M.J., Schulte V., Bergmeier W. i wsp. Complementary roles of glycoprotein VI and alpha2beta1 integrin in collagen-induced thrombus formation in flowing whole blood *ex vivo*. *FASEB J.* 2003; 17: 685–687.
4. Sixma J.J., Van Zanten G.H., Huizinga E.G. i wsp. Platelet adhesion to collagen: an update. *Thromb. Haemost.* 1997; 78: 434–438.
5. Rao A.K., Willis J., Kowalska M.A., Wachtfogel Y.T., Colman R.W. Differential requirements for platelet aggregation and inhibition of adenylate cyclase by epinephrine. Studies of familial platelet alpha2-adrenergic receptor defect. *Blood* 1988; 71: 494–501.
6. Siess W., Weber P.C., Lapetina E.G. Activation of phospholipase C is dissociated from arachidonate metabolism during platelet shape change induced by thrombin or platelet-activating factor. Epinephrine does not induce phospholipase C activation or platelet shape change. *J. Biol. Chem.* 1984; 259: 8286–8292.
7. Cattaneo M. Platelet P2 receptors: old and new targets for anti-thrombotic drugs. *Exp. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2007; 5: 45–55.
8. Rolf M., Brearley C., Mahaut-Smith M. Platelet shape change evoked by selective activation of P2X1 purinoreceptors with alpha, beta-methylene ATP. *Thromb. Haemost.* 2001; 85: 303–308.

9. Oury C., Toth-Zsomboki E., Thys C. i wsp. The ATP-gated P2X1 ion channel acts as a positive regulator of platelet responses to collagen. *Thromb. Haemost.* 2001; 86: 1264–1271.
10. Savi P., Zacharys J.L., Delesque-Touchard N. i wsp. The active metabolite of clopidogrel disrupts P2Y12 receptor oligomers and partitions them out of lipid rafts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006; 103: 11069–11074.
11. Hechler B., Leon C., Vial C. i wsp. The P2Y1 receptor is necessary for adenosine 5'-diphosphate-induced platelet aggregation. *Blood* 1998; 92: 152–159.
12. Jin J., Daniel J.L., Kunapuli S.P. Molecular basis for ADP-induced platelet activation: II. The P2Y1 receptor mediates ADP-induced intracellular calcium mobilization and shape change in platelets. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 2030–2034.
13. Hollopeter G., Jantzen H., Vincent D. i wsp. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001; 409: 202–207.
14. Tolhurst G., Vial C., Leon C. i wsp. Interplay between P2Y1, P2Y2, and P2X1 receptors in the activation of megakaryocyte cation influx currents by ADP: evidence that the primary megakaryocyte represents a fully function model of platelet P2 receptor signaling. *Blood* 2005; 106: 1644–1651.
15. Awtry E.H., Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206–1218.
16. Vezza R., Mezzasoma A., Venditti G., Gresele P. Prostaglandin endoperoxides and thromboxane A2 activate the same receptor isoforms in human platelets. *Thromb. Haemost.* 2002; 87: 114–121.
17. Coughlin S.R. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 2000; 407: 258–264.
18. Leger A.J., Covic L., Kuliopulos A. Protease-activated receptors in cardiovascular diseases. *Circulation* 2006; 114: 1070–1077.
19. Cox D., Aoki T., Seki J., Motoyama Y., Yoshida K. The pharmacology of the integrins. *Med. Res. Rev.* 1994; 14: 195–228.
20. Schror K., Weber A.A. Comparative pharmacology of GP IIb/IIIa antagonists. *J. Thromb. Thrombolysis* 2003; 15: 71–80.
21. Ikeda Y., Handa M., Murata M., Goto S. A new approach to antiplatelet therapy: inhibitor of GP Ib/IX-VWF interaction. *Haemostasis* 2000; 30: 44–52.
22. Phillips D.R., Prasad K.S., Manganello J., Bao M., Nannizzi-Alaimo L. Integrin tyrosine phosphorylation in platelet signaling. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2001; 13: 546–554.
23. Vane J. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat. New Biol.* 1971; 231: 232–235.
24. Smith J., Willis A. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nat. New Biol.* 1971; 231: 235–237.
25. Clarke R.J., Mayo G., Price P. i wsp. Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1137–1141.
26. Vane J.R., Botting R.M. The mechanism of action of aspirin. *Thromb. Res.* 2003; 110: 255–258.
27. Cox D., Maree A.O., Dooley M. i wsp. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke* 2006; 37: 2153–2158.
28. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br. Med. J.* 2002; 324: 71–86.
29. Lanas A., Hunt R. Prevention of anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal damage: benefits and risks of therapeutic strategies. *Ann. Med.* 2006; 38: 415–428.
30. Hamberg M., Svensson J., Wakabayashi T., Samuelsson B. Isolation and structure of two prostaglandin endoperoxides that cause platelet aggregation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1974; 71: 345–349.
31. Cyrus T., Yao Y., Ding T., Dogne J.M., Pratico D. Thromboxane receptor blockade improves the anti-atherogenic effect of thromboxane A2 suppression in LDLR KO mice. *Blood* 2007; 109: 3291–3296.
32. Guth B.D., Narjes H., Schubert H.-D. i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of terbogrel, a combined thromboxane A2 receptor and synthase inhibitor in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 58: 40–51.
33. The RAPT study. Randomized trial of ridogrel, a combined thromboxane A2 synthase inhibitor and thromboxane A2/prostaglandin endoperoxide receptor antagonist, versus aspirin as adjunct to thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 588–595.
34. Savi P., Herbert J.M. Clopidogrel and ticlopidine: P2Y12 adenosine diphosphate-receptor antagonists for the prevention of atherothrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2005; 31: 174–183.
35. Hass W.K., Easton J.D., Adams H.P. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 501–507.
36. Janzon L., Bergqvist D., Boberg J. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish ticlopidine multicenter study. *J. Intern. Med.* 1990; 227: 301–308.
37. Carlson J., Maesner J. Fatal neutropenia and thrombocytopenia associated with ticlopidine. *Ann. Pharmacother.* 1994; 28: 1236–1238.
38. Cannon C.P., Husted S., Harrington R.A. i wsp. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 1844–1851.
39. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. i wsp. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2001–2015.
40. Savi P., Pereillo J., Uzabiaga M. i wsp. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb. Haemost.* 2000; 84: 891–896.
41. Pereillo J.M., Maftouh M., Andrieu A. i wsp. Structure and stereochemistry of the active metabolite of clopidogrel. *Drug Metab. Dispos.* 2002; 30: 1288–1295.
42. Sugidachi A., Asai F., Yoneda K. i wsp. Antiplatelet action of R-99224, an active metabolite of a novel thienopyridine-type Gi-linked P2 T antagonist, CS-747. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 132: 47–54.
43. Barsky A.A., Arora R.R. Clopidogrel resistance: myth or reality? *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2006; 11: 47–53.
44. Cattaneo M. Aspirin and clopidogrel: efficacy, safety, and the issue of drug resistance. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24: 1980–1987.
45. Wallentin L., Varenhorst C., James S. i wsp. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12 receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin treated patients with coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 21–30.
46. Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B. i wsp. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32–37.

47. Gilard M., Arnaud B., Cornily J.C. i wsp. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 256–260.
48. Siller-Matula J.M., Lang I., Christ G., Jilma B. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 1557–1563.
49. Saw J., Brennan D.M., Steinhubl S.R. i wsp. Lack of evidence of a clopidogrel-statin interaction in the CHARISMA trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50: 291–295.
50. van Giezen J.J.J. Optimizing platelet inhibition. *Eur. Heart J.* 2008; 10 (supl. D): D23–D29.
51. Ndrepepa G., Berger P.B., Mehilli J. i wsp. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 690–697.
52. Rao S.V., Eikelboom J.A., Granger C.B. i wsp. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1193–1204.
53. Gold H.K., Gimple L.W., Yasuda T. i wsp. Pharmacodynamic study of F(ab')₂ fragments of murine monoclonal antibody 7E3 directed against human platelet glycoprotein IIb/IIIa in patients with unstable angina pectoris. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 651–659.
54. Tam S.H., Sassoli P.M., Jordan R.E., Nakada M.T. Abciximab (ReoPro, Chimeric 7E3 Fab) demonstrates equivalent affinity and functional blockade of glycoprotein IIb/IIIa and $\alpha\beta_3$ integrins. *Circulation* 1998; 98: 1085–1091.
55. Moncada S., Korb R. Dipyridamole and other phosphodiesterase inhibitors act as antithrombotic agents by potentiating endogenous prostacyclin. *Lancet* 1978; 1: 1286–1289.
56. Scarborough R.M. Development of eptifibatid. *Am. Heart J.* 1999; 138: 1093–1104.
57. Peerlinck K., De Lepeleire I., Goldberg M. i wsp. MK-383 (L-700 462), a selective nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, is active in man. *Circulation* 1993; 88: 1512–1517.
58. Chew D.P., Bhatt D.L., Sapp S., Topol E.J. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist: a meta-analysis of phase III multicenter randomized trials. *Circulation* 2001; 103: 201–206.
59. Nachman R.L., Leung L.L. Complex formation of platelet membrane glycoproteins IIb and IIIa with fibrinogen. *J. Clin. Invest.* 1982; 69: 263–269.
60. Storey R.F. New developments in antiplatelet therapy. *Eur. Heart J.* 2008; 10 (supl. D): D30–D37.
61. Moncada S., Higgs E.A., Vane J.R. Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (prostaglandin X), a potent inhibitor of platelet aggregation. *Lancet* 1977; 1: 18–20.
62. Colman R.W. Platelet cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterases: targets for regulating platelet-related thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2004; 30: 451–460.
63. Bugiardini R., Galvani M., Ferrini D. i wsp. Effects of iloprost, a stable prostacyclin analog, on exercise capacity and platelet aggregation in stable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1986; 58: 453–459.
64. Lievre M., Morand S., Besse B., Fiessinger J.N., Boissel J.P. Oral beraprost sodium, a prostaglandin I₂ analogue, for intermittent claudication: a double-blind, randomized, multicenter controlled trial. *Circulation* 2000; 102: 426–431.
65. Nakamura T., Uchiyama S., Yamazaki M., Iwata M. Synergistic effect of cilostazol and dipyridamole mediated by adenosine on shear-induced platelet aggregation. *Thromb. Res.* 2007; 119: 511–516.
66. Douglas J.S. Jr., Holmes D.R. Jr., Kereiakes D.J. i wsp. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation* 2005; 112: 2826–2832.
67. Day J.R.S., Punjabi P.P., Randi A.M. i wsp. Clinical inhibition of the seven-transmembrane thrombin receptor (PAR1) by intravenous aprotinin during cardiothoracic surgery. *Circulation* 2004; 110: 2597–2600.
68. Shaw A.D., Stafford-Smith M., White W.D. i wsp. The effect of aprotinin on outcome after coronary artery bypass grafting. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 784–793.
69. Sibbing D., Busch G., Braun S. i wsp. Impact of bivalirudin or unfractionated heparin on platelet aggregation in patients pretreated with 600 mg clopidogrel undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 1504–1509.